

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

## АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ КАК РЕГУЛЯТОРНЫЙ ФАКТОР ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ ШЕЙКИ МАТКИ

**Е.В. Кугаевская, О.С. Тимошенко, Т.А. Гуреева, Н.И.Соловьева**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии  
имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва, elena.kugaevskaya@ibmc.msk.ru*

Ангиотензин превращающий фермент (АПФ) является ключевым ферментом ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая участвует в организме в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, вовлечена также в многочисленные процессы, такие как иммунный ответ, репродукция, воспаление, онкогенез, ангиогенез, гипертрофия, фиброз, ремоделирование, эндотелиальная дисфункция. На клеточном уровне РАС регулирует процессы клеточной дифференцировки и пролиферации, а также участвует в злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии при различных видах рака. Локальные РАС обнаружены и в широком спектре опухолей человека. Основным механизмом влияния РАС на опухолевую прогрессию является ангиогенез. АПФ отвечает за образование ангиотензина II (АII), основного эффекторного пептида РАС, который является не только основным индуктором повышения артериального давления, но также стимулирует ангиогенез. Действие АII реализуется при взаимодействии с рецепторами АII двух типов – AT1R и AT2R. При большинстве физиологических и патофизиологических состояний действие AT1R противоположно действию AT2R. Активация AT1R при взаимодействии с АII индуцирует экспрессию ряда проангиогенных факторов и факторов роста, таких как VEGF, ангиопоэтин 2, FGF-б и PDGF. Таким образом АII-AT1R-опосредованный сигналинг стимулирует опухолевый рост, ангиогенез и метастазирование. Активация AT2R, проявляющих функциональный антагонизм по отношению к AT1R, оказывает антипролиферативное действие и стимулирует дифференцировку клеток, тормозит ангиогенез. Однако основные компоненты РАС (АПФ, AT1R и AT2R) экспрессируются не только опухолевыми клетками, но и всеми типами клеток, находящимися в микроокружении опухоли, в том числе эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, фибробластами и Т-клетками. Клетки опухолевого микроокружения постоянно взаимодействуют с раковыми клетками и могут либо конкурировать, либо сотрудничать с ними, что приводит как к подавлению опухолевого роста, так и к опухолевой прогрессии. Предполагается, что вкладом РАС в злокачественную трансформацию является искажение молекулярных механизмов, за счет которых РАС контролирует нормальную физиологию тканей.

Плоскоклеточная карцинома шейки матки (ПКШМ) в настоящее время занимает второе место среди онкологических заболеваний (после рака молочной железы) по заболеваемости и смертности. Однако роль РАС в развитии опухолевой прогрессии при ПКШМ изучена не достаточно; имеются данные о повышенной экспрессии AT1R в инвазивных раковых клетках, и практически нет данных об экспрессии АПФ – основного фермента, продуцирующего АII.

**Цель работы** – сравнительное изучение роли основных компонентов РАС (АПФ, AT1R и AT2R) при ПКШМ. В связи с тем, что существенное значение для опухолевой

прогрессии имеет взаимодействие компонентов опухолевого микроокружения и клеток организма хозяина, исследование включало изучение уровня активности АПФ, его экспрессии, экспрессии АТ1Р и АТ2Р как в опухолевых тканях, так и в морфологически нормальных тканях влагалища и матки, находящихся на разном удалении от карциномы.

**Результаты.** В работе были использованы: а) парные образцы тканей, представляющие собой опухолевую ткань и соседствующую с ней морфологически нормальную ткань (18 образцов); б) тканевые «ленты», расположенные на протяжении от стенки влагалища до дна полости матки, разделенные в зависимости от их длины на фрагменты (45 образцов), которые были получены в ходе операции по удалению матки у пациенток с диагнозом – ПКШМ 2-3 стадии. Все образцы были классифицированы по TNM клинической классификации опухолей в соответствие с требованиями международного союза по борьбе с раком (UICC). Иммуногистохимический анализ образцов проводили по стандартному методу. Активность АПФ определяли в цитозольных фракциях тканей флуориметрическим методом по расщеплению специфического субстрата Z-Phe-His-Leu.

Сравнение активности АПФ в образцах опухолевой ткани с активностью АПФ в образцах прилегающей к опухоли морфологически нормальной ткани показало, что в большинстве образцов (70%) уровень активности АПФ был выше в ткани опухоли (от 0,3 до 3 раз). В 20% образцов активность АПФ была выше в прилегающей к опухоли ткани, а в одном из парных образцов существенных различий не наблюдалось.

Иммуногистохимический анализ фрагментов тканевых «лент» показал, что в большинстве случаев опухоль располагается в первых двух-трех фрагментах. Исключение составила одна из «лент», где опухолевая ткань была идентифицирована во всех фрагментах, за исключением последнего. Исследование экспрессии АПФ, АТ1Р и АТ2Р проводили также методом иммуногистохимии на фрагментах нескольких «лент». Было показано, что АПФ и АТ1Р в основном располагаются в сосудах ткани, окружающей опухоль, в то время как экспрессия АТ2Р в этих образцах не была выявлена.

Удельная активность АПФ во всех лентах (за исключением одной) имела наивысшие значения во фрагментах, содержащих опухолевую ткань, где ее значения колебались в пределах от 1,9 до 4,8 нм гис-лей/мг белка/мин. Во фрагментах ткани, не содержащих опухолевую ткань удельная активность АПФ находилась в пределах от 0,9 до 2,7 нм гис-лей/мг белка/мин. Анализ полученных данных показал, что уровень активности АПФ в большинстве случаев снижается в направлении от опухоли ко дну полости матки. Следует отметить, что в одной из «лент» активность АПФ была максимальной во фрагменте, расположенном на дне полости матки и не содержащем опухолевую ткань.

**Выводы.** Результаты исследования демонстрируют повышение уровня активности АПФ при ПКШМ в опухолевых тканях, что в целом согласуется с имеющимися данными о вовлечении РАС в опухолевую прогрессию при раке. В тоже время, обнаружение повышенной активности АПФ в некоторых образцах нормальной ткани может свидетельствовать об активации РАС в клетках организма-хозяина и служить маркером неблагоприятного течения заболевания. Результаты исследования вносят вклад в изучение роли АПФ, как регуляторного фактора при ПКШМ, а также представляют интерес с точки зрения понимания механизмов, связывающих клетки организма хозяина и клетки опухоли.

*Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.*